

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-105946

(43)Date of publication of application : 24.06.1983

(51)Int.Cl.

C07C 93/20

(21)Application number : 56-205540

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 18.12.1981

(72)Inventor : FUKUI HIROSHI
KOBAYASHI TETSUJI
KANEDA OSAMU
UEDA MASAYUKI
YAMATO EISAKU

(54) PREPARATION OF AMINOBUTANOL ESTER DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare the titled compound useful as a gastroenteric function controlling agent, in high yield and purity, by reacting 2-dimethyl-amino-2-phenylbutanol with 3,4,5-trimethoxybenzoic acid lower alkyl ester in the presence of an alkali metal.

CONSTITUTION: 2-Dimethylamino-2-phenylbutanol, 3, 4, 5-trimethoxybenzoic acid ester can be prepared by reacting 2-dimethylamino-2-phenylbutanol (A) with 3,4,5-trimethoxybenzoic acid lower alkyl ester (B) in the presence of an alkali metal (e.g. Na, K, etc.). The amount of the alkali metal is about 0.005W0.2mol/mol of (A). The present process has various industrial advantages, i.e. the amount of the catalyst can be reduced to about 1/100W1/10 of the conventional method, the catalyst has excellent stability and handleability, the lower alkyl ester of (B) can be recovered in high yield and reused as a raw material, and the objective compound can be separated directly as high purity crystal from the aqueous layer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—105946

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 93/20

識別記号

庁内整理番号
6956—4H

⑭ 公開 昭和58年(1983)6月24日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮ アミノブタノールエステル誘導体の製法

京都府綴喜郡大字薪小字畠60—
43

⑯ 特 願 昭56—205540

⑰ 発 明 者 植田昌之

⑱ 出 願 昭56(1981)12月18日

尼崎市椎堂八反田285

⑲ 発 明 者 福井汎史

⑳ 発 明 者 大和英作

大津市馬場2丁目6番30—313
号

神戸市北区鈴蘭台北町6丁目5
番13号

㉑ 発 明 者 小林徹二

㉒ 出 願 人 田辺製薬株式会社

生駒市あすか野北1丁目8番29
号

大阪市東区道修町3丁目21番地

㉓ 発 明 者 金田修

㉔ 代 理 人 弁理士 中嶋正二

明 細 書

発明の名称

アミノブタノールエステル誘導体の製法

特許請求の範囲

(1) 2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノールと3,4,5-トリメトキシ安息香酸低級アルキルエステルとをアルカリ金属の存在下に反応させることを特徴とする2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール・3,4,5-トリメトキシ安息香酸エステル

(2) 低級アルキルエステルがメチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の製法。

(3) アルカリ金属がナトリウムである特許請求の範囲第1項記載の製法。

発明の詳細な説明

本発明は2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール・3,4,5-トリメトキシ安息香酸エステルの新規製法に関する。

2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール

・3,4,5-トリメトキシ安息香酸エステル〔I〕。特にそのマレイン酸塩は胃腸機能調整剤として有用な医薬化合物である。

従来、この化合物〔I〕の合成法としては、例えば(1)2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール〔II〕と3,4,5-トリメトキシ安息香酸〔III〕の酸ハライドとをトリエチルアミン等の脱酸剤の存在下に反応させる方法(特公昭55-18418号)や(2)化合物〔II〕と化合物〔III〕のメチルエステルとを多量のナトリウムメチラートの存在下に反応させる方法(フランス特許第1344455号、西ドイツ特許第2151718号)などが知られている。しかしながらこれらの方法には幾多の難点がある。即ち、(1)の方法に於ては原料である化合物〔III〕の酸ハライドは不安定な化合物であって、水分により容易に分解されること、多量の脱酸剤が必要であること、さらには生成した化合物〔I〕のなかに不純物として化合物〔III〕の酸無水物が混入するなどの難点がある。また(2)の方法に於ては、ナトリウムメチラートを約1モル比以上必要と

すること、しかもこのメチラートは不安定であり、目的化合物[I]の純度を下げる原因ともなり、さらに目的化合物[I]の収率も低いなどの難点を有し、いずれの方法も目的化合物[I]の製法として満足しうるものではなかった。

本発明者等は種々研究の結果、意外にも少量のアルカリ金属の存在下に化合物[II]と化合物[III]の低級アルキルエステルとを反応させれば、高純度の化合物[I]を高収率にて製しうることを見出した。

かかる知見に基づく本発明によれば、目的化合物[I]は、適当な溶媒中化合物[II]と化合物[III]の低級アルキルエステルとを少量のアルカリ金属の存在下に反応させることにより製することができる。化合物[III]の低級アルキルエステルとしては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル等を有利に使用することができる。アルカリ金属の例としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウムなどが

行につれて高純度の目的化合物[I]が水層より直接結晶として析出してくるので、操作の簡略化、溶媒の節減等の点で極めて有利である。一方、塩酸で抽出した母液(反応液)よりは未反応の原料である化合物[III]の低級アルキルエステルを高率で回収でき、そのまま原料として再使用に供することができる。

尚、本発明の原料化合物[II]には、不斉炭素原子1個に基づく2種の光学異性体が存在するが、本発明方法はこれらのいずれの光学活性体を用いても、また光学的に不活性なラセミ体を用いても同様に相当する目的化合物[I]を製することができる。

以上詳しく説明した如く、本発明方法によれば、公知方法に比べ(1)触媒量が約100分の1乃至10分の1と非常に少なくてすみ、(2)これら触媒の安定性、取扱い易さ等に優れておる。また、(3)未反応の原料たる化合物[III]の低級アルキルエステルを高率にて回収することが可能であって、そのまま原料として再使用することができる。さら

あげられ、その使用量は化合物[II]に対し0.005~0.2モル比、好ましくは0.01~0.1モル比程度で十分である。また、反応溶媒としては不活性溶媒であれば特に制限なく使用でき、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等を好適に使用することができるが、特に反応の進行につれて副生する低級アルカノールを反応系外に除去するのが反応促進上望ましいので、それらアルカノールの沸点よりも高い沸点を有する溶媒を使用するのが好ましい。反応は熱時好適に進行するが、上記した如く反応をより促進するために反応時副生する低級アルカノールを反応溶媒と共に留去しつつ加熱⁽⁵⁾続行するのが好都合である。

反応終了後、要すれば反応液より残存するアルカリ金属を除去した後、反応液より目的化合物[I]を一旦塩酸で抽出し、この塩酸抽出層にアルカリを加えて中和し、有機溶媒で抽出することにより目的化合物[I]を単離・取得することができるが、これら後処理の際、中和操作に先だち、塩酸抽出層に少量の酢酸を加えておけば、中和の進

に、(4)目的化合物[I]を水層より直接高純度の結晶として収率よく取得することができる等幾多の利点を有し、本発明方法は工業的製法としてすぐれた方法である。

実施例 1

2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール 13.2g および 3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチルエステル 23.2g (1.5モル比)をトルエン 305ml に加え、加熱下に還流するトルエン 30ml を留去する。次いで、金属ナトリウム 65g を加え、加熱下にトルエン 120ml を留去し(約30分)、さらに金属ナトリウム 65g (合計して 0.084モル比)を加え、加熱下にトルエン 45ml を留去する(約1時間30分)。冷後、残存する金属ナトリウムを除去し、トルエン層より目的物を2%塩酸で転溶抽出し、抽出層に少量の酢酸を加えた後20%水酸化ナトリウム水溶液を滴下する。析出する結晶をろ取し、乾燥することにより、粗製2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール・および3,4,5-トリメトキシ安息香酸エステル

24.1 g を得る。収率 91.1 %

本品は n・ヘキサンより再結晶することにより、mp. 79 ~ 80 °C の結晶 22.1 g を与える。収率 83.5 %

尚、トルエン^層より、3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチルエステル 8.6 g を回収する。

実施例 2

2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール 5.0 g、3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチルエステル 8.8 g (1.5 モル比)、^金金属ナトリウム 6 g (0.11 モル比) およびトルエン 100 ml より、実施例 1 と同様に反応、処理して(但し、加熱時間は 3 時間、トルエン留去量 22 ml)、粗製 2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール・3,4,5-トリメトキシ安息香酸エステル 6.6 g を得る。収率 65.8 %

実施例 3

2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール 3.3 g、3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチルエステル 5.8 g (1.5 モル比)、金属ナトリウム 1

6 g (0.042 モル比) およびトルエン 66 g より、実施例 1 と同様に反応、処理して(但し、トルエン留去量 42 g)、粗製 2-ジメチルアミノ-2-フェニルブタノール・3,4,5-トリメトキシ安息香酸エステル 5.83 g を得る。収率 88.1 %

代理人 弁理士 中 嶋 正

